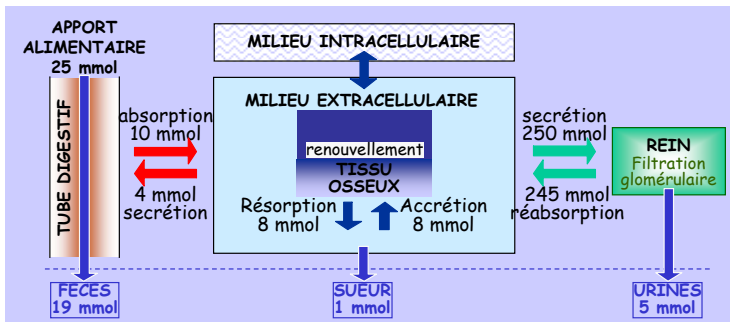


Métabolisme du calcium et du phosphore

- Aspects généraux
 - Bilan des échanges
 - Répartition et rôles
- Régulation hormonale
 - Hormones concernées
 - Situations particulières
- Exploration biologique
 - Paramètres biochimiques
 - Troubles de la calcémie
 - Evaluation du remodelage osseux

Cycle du calcium (adulte)



- Bilan nul chez adulte : équilibre
- 3 niveaux d'échanges : intestin, os, rein
- Ajustement au niveau de l'élimination rénale

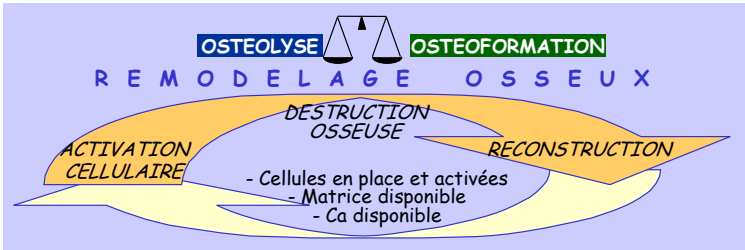
Cycle du calcium

- Besoins quotidiens
 - Adulte : 400-600 mg/jour (x 4 si grossesse ou allaitement)
 - Enfant : 800-1200 mg/jour
 - Normalement couverts, attention aux situations particulières
 - Alimentation : produits lactés et dérivés
- Absorption
 - Niveau proximal du grêle
 - Mécanismes actif et passif
 - Influencée par
 - facteurs physiologiques
 - facteurs nutritionnels
 - facteurs hormonaux

Cycle du calcium

□ Echange au niveau osseux = remodelage osseux

- Minéralisation = phénomène dynamique continu
- Notion d'unité de remodelage trabéculaire
- Equilibre entre formation et résorption
- Sous contrôle hormonal



Cycle du calcium

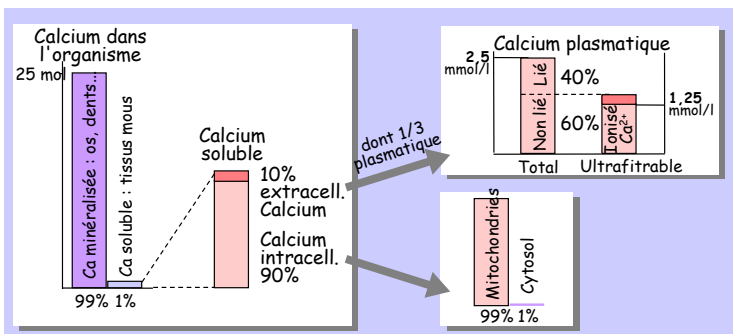
□ Elimination

- Intestinale
- Rénale : concerne Ca^{2+}
98% réabsorption
sous contrôle hormonal

Retenir

- ✓ le bilan calcique n'est pas toujours équilibré (grossesse, croissance)
- ✓ les apports quotidiens sont parfois insuffisants (personnes âgées, précarité)

Formes et répartition du calcium

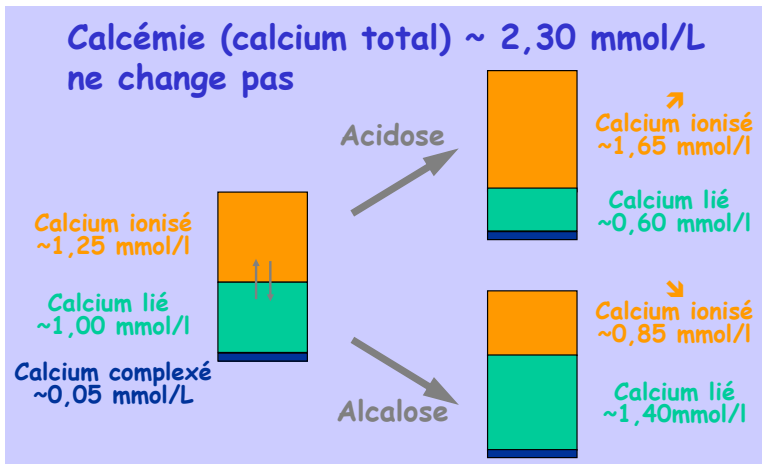


□ 2 formes : cristallisée et soluble

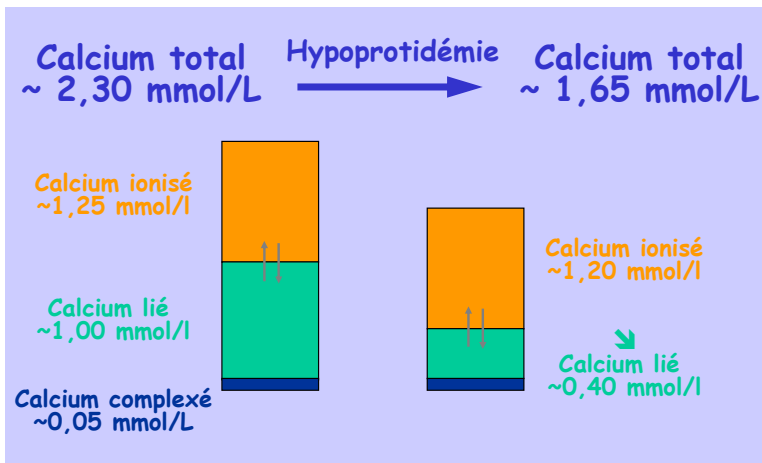
□ 2 états dans le plasma :

- libre (Ca^{2+} physiologiquement actif) et lié aux protéines (albumine 80%, réserve ?)
- équilibre entre les 2 états dépend du pH et de [protéines]

Effets du pH

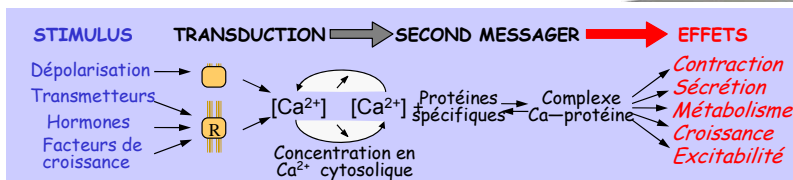
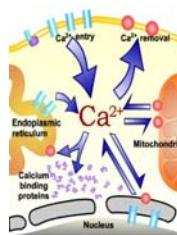


Liaison calcium – protéines



Rôles biologiques du calcium

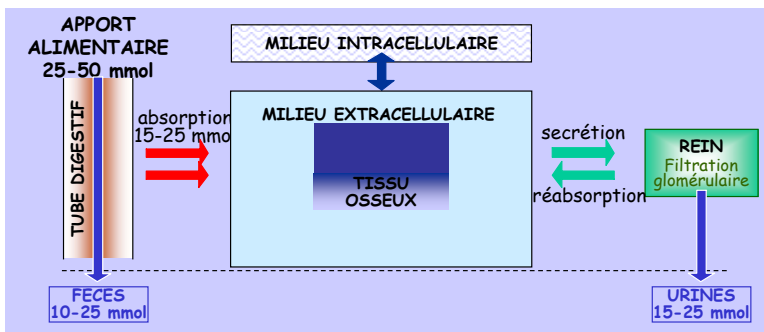
- Rôle structural : tissu osseux, dents
- Rôle dans la conduction neuro-musculaire
 - Contrôle de l'excitabilité
 - Libérat° des neurotransmetteurs
 - Initialisation de la contract° musculaire
- Rôle moléculaire
 - Cofacteur enzymatique (coagulation...)
 - Second messenger intracellulaire



Retenir :

- ✓ [Ca] extracellulaire : 10^{-3} M
- [Ca] cytosolique : 10^{-7} M
- ✓ l'équilibre entre forme ionisée et forme liée du calcium sérique dépend du pH et des protéines
- ✓ le rôle fondamental du calcium dans l'organisme dépend en priorité des concentrations ou plutôt de l'équilibre des concentrations

Cycle du phosphore (adulte)



- Bilan nul chez adulte : équilibre
- 1 niveau d'échange : rein
- Ajustement au niveau de l'élimination rénale

Cycle du phosphore

- Besoins quotidiens
 - Adulte : 300 mg/jour
 - Normalement largement couverts (1,5 - 2,3 g/jour)
 - Alimentation
 - produits lactés et dérivés
 - céréales, viande, œufs
- Absorption
 - Niveau proximal du grêle
 - Mécanismes actif et passif : régulation moins élaborée que pour Ca

Cycle du phosphore

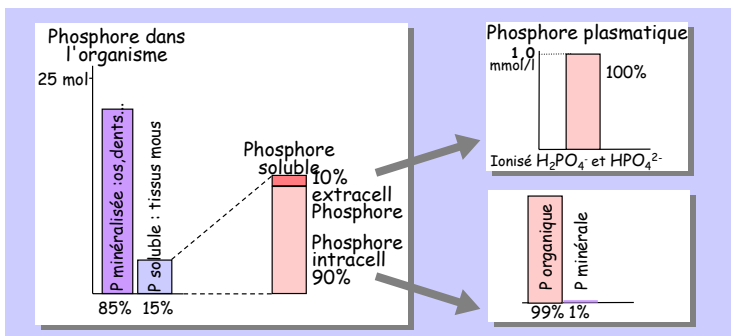
□ Elimination

- Intestinale
- Rénale : permet ajustement
80-90% réabsorption avec Tm
sous contrôle hormonal

Retenir

- ✓ les besoins sont couverts en raison de la présence importante de phosphates dans beaucoup d'aliments

Formes et répartition du phosphore



- 2 formes : cristallisée et soluble (minéral ou organique)
- 1 état dans le plasma : libre et diffusible

Rôles biologiques du phosphore

□ Rôle structural

- Tissu osseux, dents
- Constituant des cellules : membranes biologiques
- Constituant d'autres molécules ; acides nucléiques




□ Rôle dans le métabolisme

- Signal d'activation
- Signal de régulation

□ Autres rôles

- Système tampon
- Equilibre hydroélectrolytique

Régulation hormonale phospho-calcique

- 1 signal
 - Calcémie
- 3 (2) hormones
 - Parathormone - 1,25 DHCC - (Calcitonine)
- 3 tissus cibles
 - Os 
 - Reins 
 - Intestin 

PTH : structure

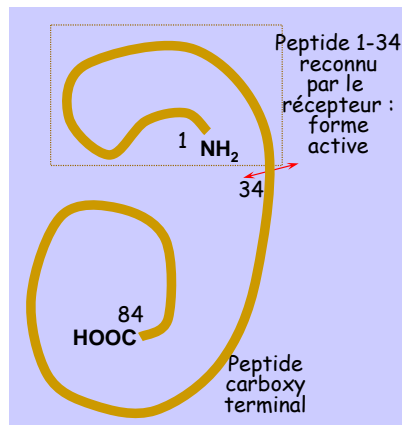
CARACTERISTIQUES

Parathormone PTH

- Gldes parathyroïdes
- Nature peptidique
- PTH mature 84 aa
 - Poids moléc : 9300
 - PTH active 34 aa

Hormone apparentée

- PTHrP (rôle propre)
 - 141 aa
 - 70% homologie en N term



PTH : origine

BIOSYNTHESE

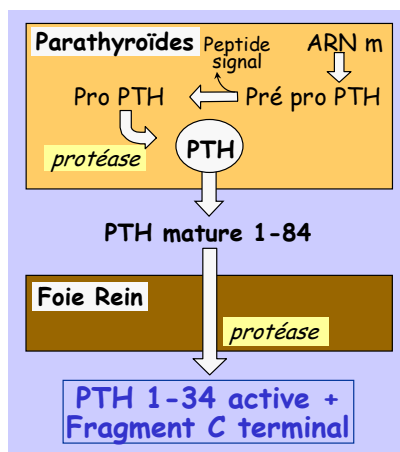
- Sous forme précurseurs
 - Prépro PTH 115 aa
 - Pro PTH 90 aa

SECRETION

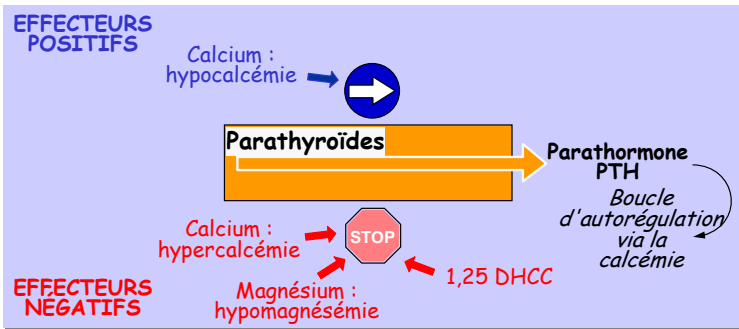
MATURATION

- Périphérique
- Fragments

	1/2 vie	Act. Biol.
PTH 1-84	5 mn	+++
PTH 1-34	5 mn	+++
C term	150 mn	0



PTH : régulation

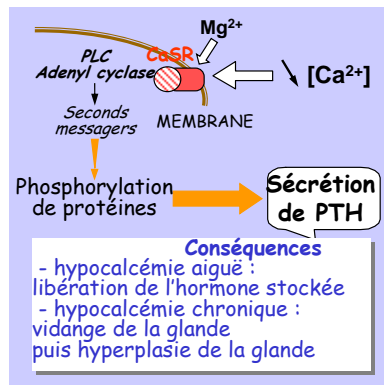


- Signal majeur : calcémie, 1,25 DHCC
- Signaux secondaires : Mg^{2+}
- Modulation de la sécrétion

PTH : au plan moléculaire

SECRETION

- Signal : calcémie Ca^{2+}
- Voie de transduction :
 - récepteur sensible au Ca présent au niveau des gldes parathyroïdes et des reins



MODE D'ACTION PERIPHERIQUE

- Récepteur membranaire couplé prot G
- Seconds messagers : AMPc et DAG, IP3
- Témoin biologique : AMPc urinaire

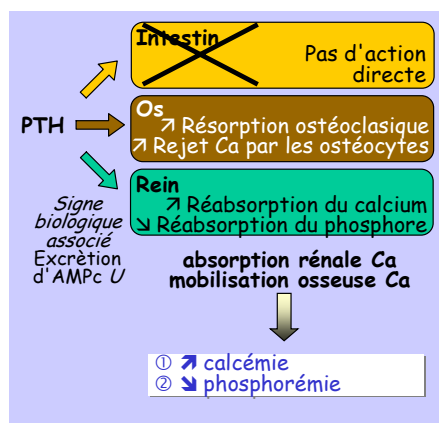
Conséquences

- hypocalcémie aiguë : libération de l'hormone stockée
- hypocalcémie chronique : vidange de la glande puis hyperplasie de la glande

PTH : effets physiologiques

EFFETS BIOLOGIQUES

- Deux tissus cibles
 - Os
 - Reins
- Double rôle
 - Mobiliser Ca et P endogènes
 - Diminuer l'excrétion urinaire de Ca
- Réponse à court terme à l'hypocalcémie



PTH : troubles

CARENCE

- ❑ Hypoparathyroïdies
 - Atteinte de la glande
 - Résistance périphérique
- ❑ Signes biologiques
 - hypocalcémie
 - hyperphosphorémie

EXCES

- ❑ Hyperparathyroïdie prim.
 - Adénome
- ❑ Signe biologique
 - hypercalcémie

FAUX EXCES

- ❑ Sécrétion PTHrP
 - Processus tumoral
- ❑ Signe biologique
 - hypercalcémie

Parathormone PTH

Retenir

- ✓ hormone peptidique
- ✓ hypercalcémiant
- ✓ réponse initiale à l'hypocalcémie

Régulation hormonale 1,25 DHCC : structure

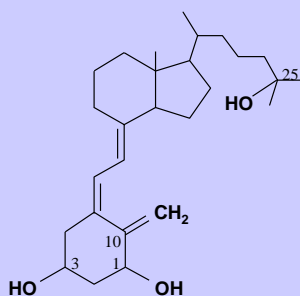
CARACTERES BIOCHIMIQUES

- ❑ Hormone stéroïde
 - Dérivé du cholestane en C27
 - Sécostéroïde (9-10, cycle B)
 - Trihydroxylé en 1 α , 3 β et 25
 - Groupe méthène en 10

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

- Petit poids moléculaire
- Hydrophobe

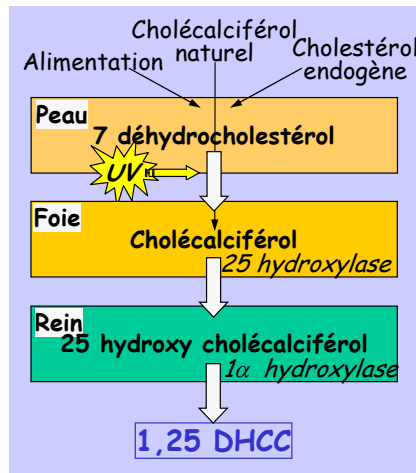
1,25 DiHydroxyCholéCalciférol



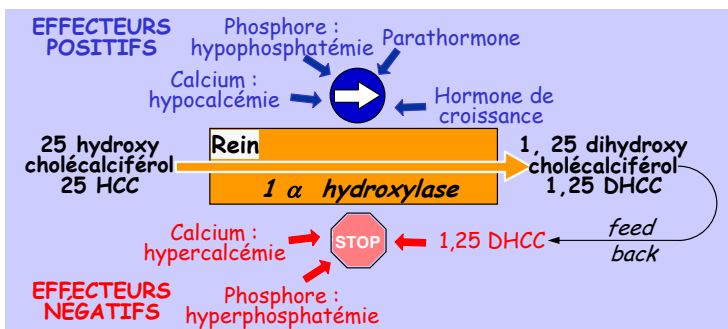
1,25 DHCC : origine

BIOSYNTHESE

- Apport nutritionnel et exposition au soleil normalement suffisants, mais carence et excès possibles
- Hydroxylation rénale sous contrôle
- Transport sanguin par globuline spécifique
- Précurseurs inactifs au plan hormonal
- 1/2 vie : 4-6 heures



1,25 DHCC : régulation

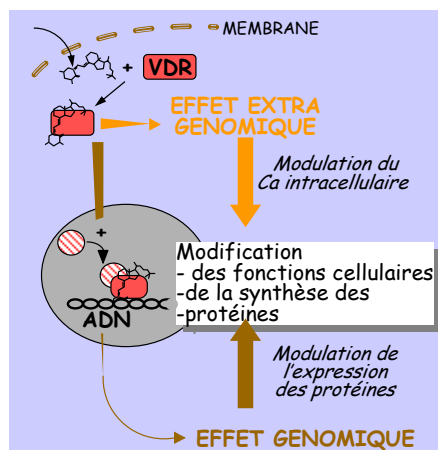


- Signaux majeurs : calcémie, phosphatémie
- Signaux secondaires : hormones (feed back)
- Modulation de l'activité 1α hydroxylase rénale

1,25 DHCC : effets moléculaires

MODE D'ACTION PERIPHERIQUE

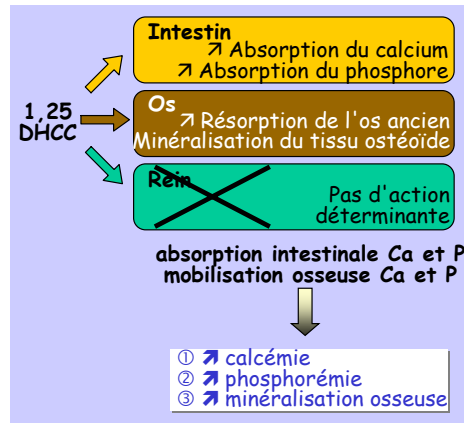
- Deux types d'effets
- Effets extra-génomiques
 - GMPc qui module la concentration en calcium intracellulaire
- Effets génomiques
 - liaison au récepteur VDR
 - facteur de transcription
 - expression de CaBP, PTH



1,25 DHCC : effets physiologiques

EFFETS BIOLOGIQUES

- Deux tissus cibles
 - Intestin
 - Os
- Double rôle
 - Faire rentrer Ca et P exogènes (alimentaires)
 - Reminéraliser l'os
- Réponse à long terme à l'hypocalcémie
- Autres rôles
 - Immunomodulateur
 - Facteur de différenciation cellulaire



1,25 DHCC : troubles

CARENCE

- Défaut de minéralisation osseuse
- Enfant : rachitisme
 Adulte : ostéomalacie
- Signes biologiques
 - Normo puis hypocalcémie
 - Hypophosphorémie

EXCES

- Intoxication d'origine alimentaire (ou synthèse ectopique)
- Signes biologiques
 - Hypercalcémie
- Régresse avec l'arrêt, après plusieurs semaines (stockage dans tissu adipeux)

Calcitriol 1,25 DHCC

Retenir

- ✓ hormone stéroïde, n'est pas une vitamine
- ✓ hypercalcémiant
- ✓ favorise la minéralisation
- ✓ réponse secondaire au déficit en calcium
- ✓ autres rôles sont tout aussi importants
- ✓ intoxication iatrogène possible

Régulation hormonale CT : structure

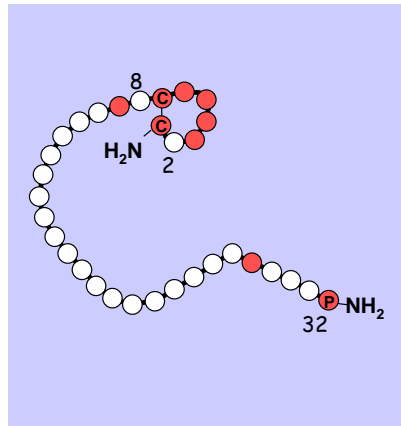
CARACTERISTIQUES

Calcitonine

- Nature peptidique
- Calcitonine mature 32 aa
 - 9 aa invariants
 - Prolinamide C terminale
 - Cys N terminale → boucle stabilisée par pont disulfure
- Conformation ++

Peptides apparentés

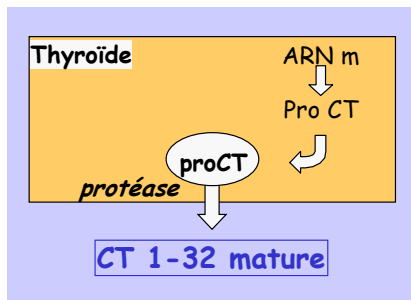
- CGrP
- amyline



CT : origine

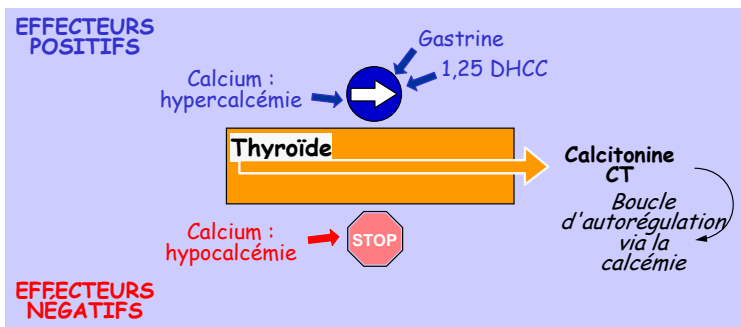
BIOSYNTHESE

- Epissage alternatif selon les tissus : CT ou CGRP
- Cellules C de la thyroïde
- Sous forme précurseurs
 - Pro CT



SECRETION

CT : régulation

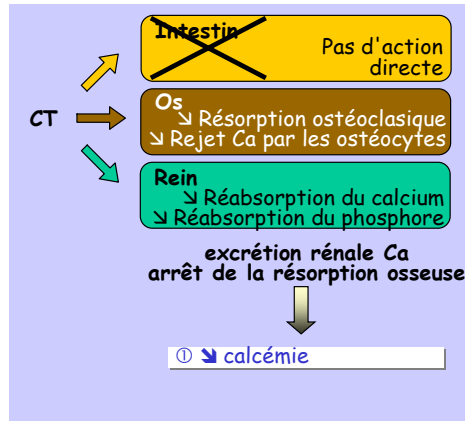


- Action à doses pharmacologiques (réalité physiologique ?)
- Signal : calcémie
- Modulation de la sécrétion

CT : effets physiologiques

EFFETS BIOLOGIQUES

- Deux tissus cibles
 - Os
 - Reins
- Double rôle
 - Freiner la destruction osseuse
 - Augmenter l'excrétion urinaire de Ca
- Réponse à l'hypercalcémie



CT : troubles

CARENCE

- Défaut de minéralisation osseuse
- Adulte : ostéoporose ??

EXCES

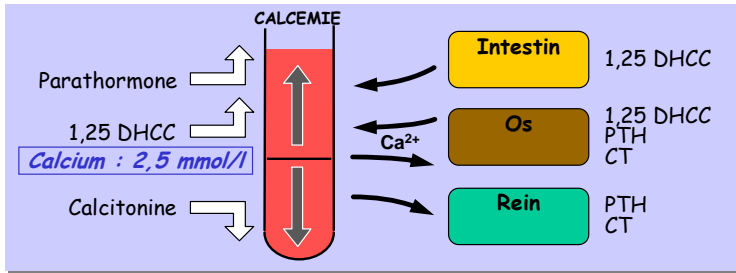
- Hypersécrétion dans le cancer médullaire de la thyroïde
- Aucunes conséquences sur le métabolisme P/Ca

Calcitonine CT

Retenir

- ✓ hormone peptidique
- ✓ hypocalcémiant
- ✓ difficulté d'appréciation entre l'effet physiologique et pharmacologique

Régulations hormonales : récapitulatif



- 2 hormones ↗ la calcémie
- 1 hormone ↘ la calcémie
- Intestin : absorption +
- Os : plus complexe
 - Réserve de calcium
 - Minéralisation
- Reins : élimination + ou -

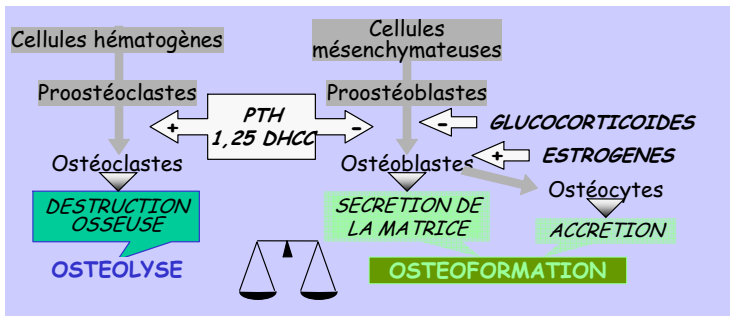
Minéralisation de l'os : rappel

- Phénomène continu
- Notions d'unité de remodelage d'équilibre
- Nécessite l'apport en ions : Ca^{2+} , PO_4^{3-}
 - les cellules et la MEC
 - les hormones du métabolisme phospho-calcique

Autres modulateurs

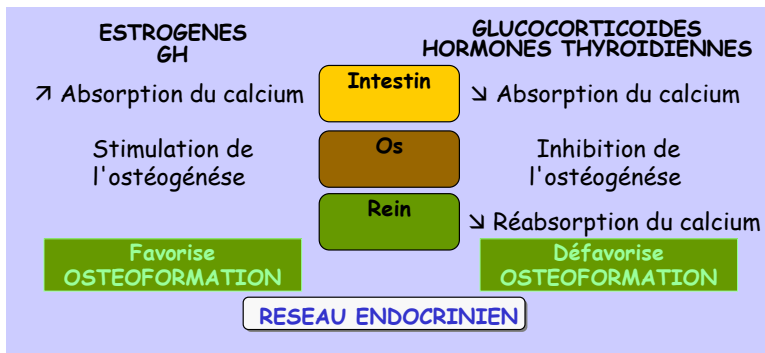
- Agissent sur la minéralisation du tissu osseux
- Hormones
 - Stéroïdes : estrogènes, glucocorticoïdes
 - Hormones thyroïdiennes
 - hGH
- Facteurs de croissance-cytokines

Action des hormones sur le tissu osseux



- Action sur la différenciation et l'activation cellulaires
- Complément de l'effet sur l'équilibre des ions Ca/P
- Soumis également aux effets des facteurs de croissance

Autres hormones



- Importance lors de la croissance
- Importance de la période post ménopause

Minéralisation osseuse et hormones

Retenir

- ✓ effets importants des stéroïdes, avec des conséquences non négligeables en raison de l'utilisation thérapeutique de ces composés et de la période post-ménopausique chez la femme

Exploration biologique

- Exploration statique
 - Calcium
 - Phosphates
 - Autres dosages
 - Dosages hormonaux
- Exploration dynamique
 - Exploration de la fonction parathyroïdienne
 - Exploration de la sensibilité à la PTH
 - Exploration de la sensibilité au 1,25 DHCC

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

1) Exploration statique : calcium

DANS LE SANG

- Calcium total : - prélèvement sur tube hépariné
 - techniques colorimétriques
 - valeurs usuelles **2,20 - 2,60 mmol/l**
 - (doit s'interpréter en fonction de la protidémie)
 - prix : 4,05 €
- Calcium ionisé : - prélèvement sur héparine à l'abri air
 - technique par électrodes spécifiques
 - valeurs usuelles **1,18 - 1,32 mmol/l**
 - (doit s'interpréter en fonction du pH sanguin)
 - prix : 4,05 €

DANS LES URINES

- Calcium total : - sur un échantillon des urines de 24 h
 - valeurs usuelles **1,75 - 7,50 mmol/j**
 - prix : 5,40 €

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2) Exploration statique : phosphates

DANS LE SANG

- Phosphates : - prélèvement sur tube hépariné
 - techniques colorimétriques
 - valeurs usuelles **0,80 - 1,30 mmol/l**
 - prix : 4,05 €

DANS LES URINES

- Phosphates : - sur un échantillon des urines de 24 h
 - valeurs usuelles **12 - 32 mmol/24 h**
 - prix : 5,40 €

□ Taux de réabsorption du phosphore TRP :

- calcul : $TRP = 1 - \frac{[Créat. sg] \times [Phosphate u]}{[Phosphate sg] \times [Créat. u]}$
- valeurs usuelles **0,85 - 0,95**
- prix : 33,00 €

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**3) Exploration statique : autres dosages
DANS LE SANG**

- Phosphatases alcalines : - test peu sensible
- Ostéocalcine : - prélèvement sur tube hépariné
 - valeurs usuelles **3 - 9 mg/l**
 - prix : 37,80 €
- Pyridinoline et déoxyypyridinoline
- Peptides d'extension du coll. I

Pas encore reconnus
comme utiles

DANS LES URINES

- Hydroxyproline : - sur un échantillon des urines de 24 h
 - valeurs usuelles **75 - 300 mmol/j**
 - (doit s'interpréter en fonction de l'age et du contexte clinique)
 - prix : 12,15 €
- Pyridinoline et déoxyypyridinoline

**4) Exploration statique : dosages hormonaux
DANS LE SANG**

- PTH : - prélèvement sur tube EDTA
 - technique immunoenzymatique ou RIA
 - valeurs usuelles **10 - 70 pg/mL (PTH 1-84)**
 - dosage délicat (formes moléculaires, spécificité des Ac)
 - prix : 37,80 €
- Calcitonine : pas d'indication dans le contexte P/Ca
- Cholécalférol :- prélèvement tube hépariné (abri lumière)
 - 1,25 DHCC ou 25 HCC

DANS LES URINES

- AMPc - sur un échantillon des urines de 24 h
 - néphrogénique - en conditions stables d'hydratation
 - pour le calcul, nécessité de connaître AMPc plasmatique et la clairance de la créatinine
 - valeurs usuelles **2,00 - 8,00 mmol/24 h**
 - prix : 37,80 €

**4) Exploration dynamique : parathormone
EXPLORATION DE LA FONCTION PARATHYROIDIENNE**

- Tests de charge calcique : - perfusion ou charge orale
 - interprétation difficile
- Tests de déplétion calcique : - perfusion d'EDTA
 - interprétation difficile, dangereux

MESURE DE LA SENSIBILITE A LA PARATHORMONE

- Test à la PTH exogène : - perfusion de PTH
 - phosphates ur, créatinine ur, AMPc ur.

Interprétation

pas d'augmentation de P & AMPc..pseudohypoparathyroïdie I
 pas d'augmentation de P_i et augmentation AMPc }pseudohypoparathyroïdie type II
 augmentation de P et AMPc.....hypoparathyroïdie

5) Exploration dynamique : calcitriol

MESURE DE LA SENSIBILITE AU 1,25 DHCC

- Test au Calcitriol : - administration de 1,25 DHCC
- dosage sanguin de calcium et phosphates

Interprétation

augmentation de Ca et P précédemment bas.....normal
pas de correction de P et Ca.....rachitisme
vitamino résistant

Homéostasie phosphocalcique et exploration biologique

MAINTIEN DE LA CALCÉMIE

- Hypocalcémie : danger vital à court terme
- Hypercalcémie : danger à long terme
- Organisme possède des réserves de calcium

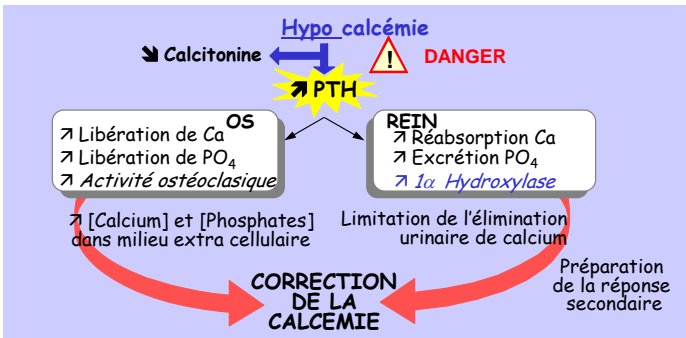
MINÉRALISATION OSSEUSE

- Importance pendant la croissance
- Phénomène dynamique continu
- Incidence en santé publique

Maintien de la calcémie

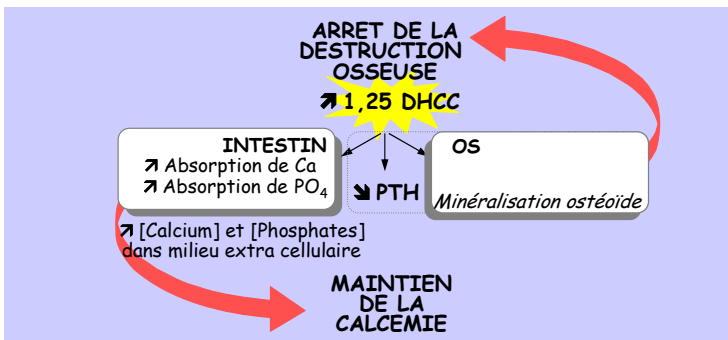
- Deux situations
 - manifestations cliniques ou découverte dans un bilan biologique ou d'une hypocalcémie
 - découverte dans un bilan biologique d'une hypercalcémie

Réponse initiale à l'hypocalcémie



- Faire face au danger de l'hypocalcémie
 - Mobiliser le calcium des réserves (os)
 - Limiter l'élimination urinaire
 - Mettre en place la réponse à long terme

Réponse secondaire à l'hypocalcémie



- Poursuivre la réponse immédiate
 - Stopper l'action de la PTH
 - Trouver le calcium dans les apports externes
 - Reconstruire l'os

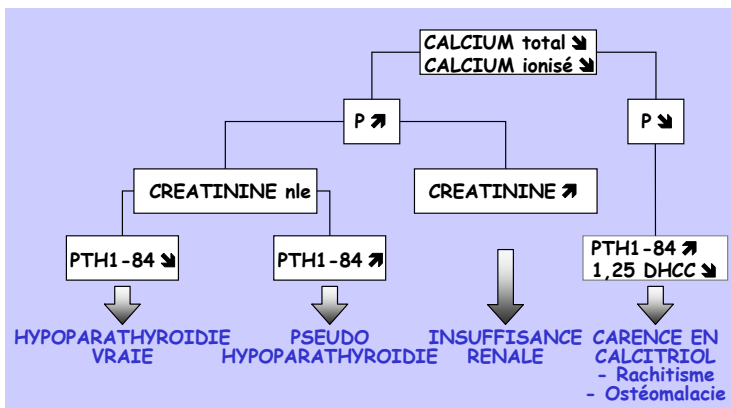
Causes des hypocalcémies

- Carence d'apport exogène
 - Malabsorption du calcium
 - Troubles hormonaux
 - Carence en PTH
 - Hypoparathyroïdie primaire
 - Pseudohypoparathyroïdie : insensibilité périphérique à PTH
 - Carence en 1,25 DHCC
 - Malnutrition / Malabsorption
 - Insuffisance hépatique
 - Insuffisance rénale
 - Insensibilité périphérique au 1,25 DHCC
- Diminution des protéines Cas le plus fréquent
 = fausse hypocalcémie

Investigation d'une hypocalcémie

- Vérifier la calcémie
en appréciant la calcémie vraie
soit par calcul Ca total corrigé à partir du Ca total mesuré
→ mesure protéines totales ou albumine
 $Ca(corr) = Ca(mes) + [(40 - Alb) \times 0,025]$
soit par mesure Ca ionisé
- Rechercher des troubles alimentaires et/ou digestifs
- Vérifier la fonction rénale
→ exclure une insuffisance rénale
- Mesurer P & PTH
→ diagnostic
- Rechercher une autre cause : Mg

Exploration biologique des hypocalcémies



Causes des hypercalcémies

- Excès d'apport exogène
 - Nutrition : syndrome lait / alcalin
 - Intoxication 1,25 DHCC
- Augmentation de la résorption osseuse 90 % des hypercalcémies
 - Hyperparathyroïdie
 - Processus tumoral lytique : métastases osseuses
 - Immobilisation
- Augmentation de la réabsorption rénale
 - Diurétiques thiazidiques
 - Hypocalciurie familiale
- Augmentation des protéines = fausse hypercalcémie
 - Hyperalbuminémie par déshydratation

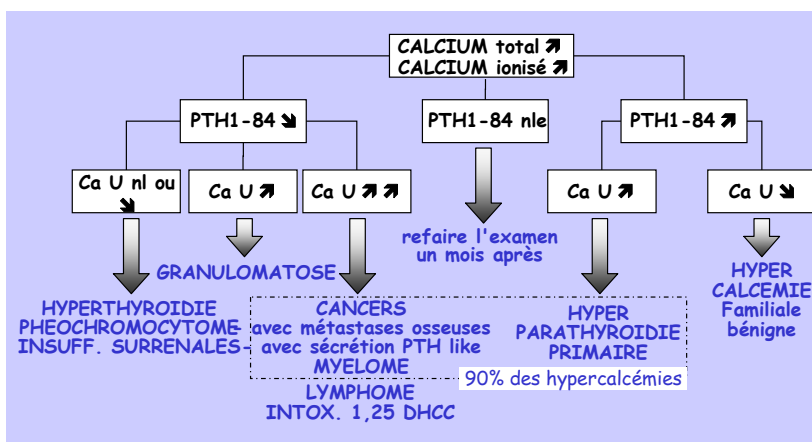
Danger des hypercalcémies

- Toute hypercalcémie peut être considérée comme une hypercalcémie ionisée
- Hypercalcémie prolongée → risques :
 - Lithiase urinaire
 - Calcification métastatique
 - Néphrocalcinose
 - Hypertension

Investigation d'une hypercalcémie

- Vérifier la calcémie
- Rechercher des troubles alimentaires et/ou digestifs
- Rechercher la prise de "médicaments"
 - exclure intoxication au 1,25 DHCC
- Vérifier la fonction rénale
 - exclure une insuffisance rénale
- Exploration biologique : PTH & Ca urinaire
 - diagnostic
 - hyperparathyroïdie
 - ostéolyse maligne
- Rechercher une autre cause
 - investigations supplémentaires
- Artéfact : stase veineuse amenant à hyperalbuminémie

Exploration biologique des hypercalcémies



Evaluation du remodelage osseux

- Investigations non invasives
 - Absorptiométrie
 - Radiologie : radiogrammétrie
 - Méthodes ultra-sonores
- Marqueurs biochimiques

- ✓ Appréciation état normal ou anormal
- ✓ Effet des traitements
- ✓ Mesure du risque de fracture

Marqueurs biochimiques

- Bilan standard
 - Ca et P plasmatiques (et urinaires)
- Approche spécifique

FORMATION	RESORPTION
- Phosphatase alcaline <i>Pl</i>	- Phosphatase acide <i>Pl</i>
	- Hydroxyproline <i>U</i>
<i>Peu sensibles et peu spécifiques</i>	
- P alc isoenzyme osseux <i>Pl</i>	- Pyridinolines <i>U</i>
- Ostéocalcine <i>Pl</i>	- Télopeptides coll I <i>Pl & U</i>
<i>Plus spécifiques</i>	